FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année : 1970 N 37

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'état)

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEL ANTIDIARRHEIQUE LE : H 44 19

par

Didier HUET

Né le 3 Septembre 1939 à GUINGAMP (22)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 JANV. 1971

PRESIDENT : *PROFESSEUR AGREGE VALLA*

Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

Imprimé à Caen par A.C.E.M.C. Polycopie

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Par délibération en date du 29 mars 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

PROFESSEURS

MM.	PORIN	Clinique médicale A
	BONNET	Clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique chirurgicale A
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Pathologie générale et expérimentale
	LE TALAER	Toxicologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	MARCY	Pharmacodynamie
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROBBA	Pharmacie chimique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine géénrale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542709_0008

PROFESSEURS AGREGES

MM.	BRION	Psychiâtrie
	CAEN	Hématologie, sérologie, immunologie
	CATTAN	Médecine générale et thérapeutique
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
	GAUBERTI	Médecine Préventive, Santé Publique, Hygiène
	GEORGES	Zoologie
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie et embryologie
	KOCH	Matière médicale
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LOYAU	Rhumatologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie
	PAYS	Chimie analytique
	PIN	Biochimie médicale
	POILPRE	Psychiâtrie
	ROQUES	Chimie organique
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	VENEZIA	Pédiâtrie

A ma femme

Qu'elle trouve ici le témoignage de toute ma tendresse.

A la mémoire de mes parents

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance.

A mes beaux-parents

A mes soeurs

A toute ma famille

Avec toute mon affection

Au docteur GUEUTIER

Qui nous a suggéré le sujet de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère gratitude.

A Monsieur le professeur VALLA

Professeur de la chaire de Médecine générale et de thérapeutique de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'hommage de notre respectueuse gratitude et le témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur LEMENAGER

A Monsieur le Professeur Agrégé DESCHAMPS

A Monsieur le Professeur Agrégé MOREL

Qui nous ont fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre sincère et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J. PORIN

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Caen.

Qu'il trouve ici l'expression de nos respectueux hommages.

A nos maîtres de la Faculté Mixte de Médecine
et de Pharmacie du centre Hospitalier
Universitaire de Caen.

Contributions à l'étude d'un nouvel Antidiarrhéique

le H.44 19

INTRODUCTION

Au cours de ce travail nous nous proposerons d'étudier un nouveau produit : le H 44 19 actuellement en expérimentation, en nous limitant volontairement aux propriétés anti diarrhéiques du produit, dont nous donnerons les diverses activités en conclusion.

Après un bref rappel clinique des diarrhées énumérant les différents diagnostics positifs, différentiels, et étiologiques, nous exposerons les diverses propriétés chimiques et pharmaco-dynamiques du produit étudié en laboratoire in vitro aussi bien qu'in vivo.

Puis nous regrouperons différentes expérimentations cliniques réalisées chez l'adulte et le jeune enfant, pour tenter d'en tirer les conclusions pour une utilisation optimale du H 44 19.

Nous remercions ici les Laboratoires ROUSSEL qui nous ont aimablement fourni une partie des bases de la documentation ayant servi à la rédaction de cette thèse.

DEFINITION

La diarrhée est un symptôme caractérisé par l'évacuation trop rapide de selles, trop liquides. (J.C. ROUX).

Cette définition a un triple mérite :

I - Elle précise d abord qu il y a deux perturbations élémentaires dont l'association est obligatoire l'hyperhydratation des fecès, et l'accélération du transit. Il ne suffit pas qu'une selle soit trop liquide pour qu'on puisse, de ce seul fait conclure qu'il y ait diarrhée , il faut qu on puisse prouver qu'elle a été évacuée prématurément.

- Le meilleur reflet de cette accélération, semblant être plus que l'étude chronologique du cheminement d'un index baryté dégluti, l'examen microscopique des selles (GOIFFON).

A ces deux perturbations élémentaires, on ajoute également, couramment, la notion d'augmentation de la fréquence des selles.

II - Elle indique ensuite qu'il n'y a qu'un seul diagnostic différentiel : celui de la fausse diarrhée ; dont la selle trop liquide est évacuée après un transit ralenti ; elle provient du colon gauche ou du sigmoïde, alors que la vraie diarrhée ne peut provenir que des segments intestinaux où les résidus de la digestion n'ont pas encore eu le temps d'être suffisamment deshydratés ; c'est à dire du grêle et du colon droit.

III - Elle rappelle enfin que la diarrhée n'est qu'un

symptôme auquel il faut toujours une étiquette étiologique, même lorsque le trouble intestinal paraît à lui seul résumer la maladie.

Malheureusement cette enquête est trop souvent infructeuse, et pour un grand nombre de diarrhées, il faudra se contenter d'une simple orientation pathogénique.

De cette définition, découlent ainsi clairement les étapes diagnostiques.

I - Reconnaître la Diarrhée en identifiant les perturbations élémentaires obligatoirement associées.

II - Distinguer la vraie Diarrhée de la fausse Diarrhée qui est une constipation camouflée.

III - S'efforcer de trouver la cause du trouble intestinal.

DIAGNOSTIC POSITIF

I - L'HYPERHYDRATATION, est aisément reconnue par l'examen macroscopique de la selle, dont la consistance peut être : demi-molle et encore vaguement roulée, pâteuse et encore épaisse, plus fluide et en purée, enfin franchement liquide coulant comme de l'eau.

L'analyse confirme cette hydratation en évaluant le poids sec du résidu fécal. De faibles variations suffisent d'ailleurs à modifier entièrement la consistance d'une selle : l'évacuation est normale quand, elle contient 80 p. 100 d'eau, c'est à dire quand son poids sec est d'environ 20 p. 100 ; elle devient diarrhée franchement liquide, quand le taux d'hydratation s'élève à 90 p. 100 ; elle est molle à 85 p. 100 ; et franchement dure à 75 p. 100.

L'excès d'eau résulte de causes multiples.

a) - Dans l'immense majorité des cas, il existe une secrétion anormale de la paroi intestinale. L'inflammation engendre les diarrhées des colites ; l'irritation fonctionnelle créée les diarrhées muqueuses des colopathies.

b) - Beaucoup plus rarement, on trouve comme cause :

- L'évacuation prématurée des boissons ingérées ou de l'eau contenue dans les aliments. Il faut pour cela, une traversée digestive extrêmement rapide ne laissant pas au contenu intestinal le temps de se

déshydrater. C'est le cas des fistules gastro ou entéro-coliques et c'est alors la Lientérie.

- Les secrétions digestives des sucs biliaires pancréatiques, intestinaux, qui diluent le chyme aux diverses étapes de ses transformations. Ce chyme reste normalement liquide jusqu'au niveau de l'angle colique droit.
  Son évacuation prématurée à partir des segments précédents crée une variété spéciale de diarrhée.

- Transsudation des différents liquides interstitiels, la paroi intestinale étant un émonctoire.

La diarrhée s'observe aussi au cours de certaines affections circulatoires, tout spécialement au cours des hypertensions portales, ou lors de la résorption des oedèmes d'épanchements sereux. C'est par un mécanisme analogue qu'elle reflète l'élimination transpariétale de certains toxiques, quand par exemple une diarrhée survient au cours des urémies ou après une intoxication mercurielle ou arsenicale.

Mais le plus souvent, l'étude chimique est insuffisante pour préciser l'origine de cet excès d'eau, et c'est l'examen coprologique qui seul renseignera.

II - L'EVACUATION PREMATUREE du contenu intestinal ne peut être appréciée par aucun argument chimique, et l'examen macroscopique des selles est insuffisant.

- Transit d une substance colorée
  Le malade ingère au début, au milieu et la fin d'un repas, un cachet carmin dosé à 0,50 g. La durée du

transit digestif est calculée par rapport à l'heure et au jour où apparaît la première selle rouge. Une évacuation colorée constatée moins de 24 heures après l'absorption d'un cachet, témoigne d'une accélération indiscutable.

Mais on ne peut connaître ainsi que l'horaire global de la traversée digestive et non le siège ou débute la perturbation motrice, ni l'étendue du segment intestinal sur lequel elle a porté.

- L'exploration radiologique permettant de suivre la progression du repas baryté peut four-ir ces précisions

- Mais l'analyse Coprologique peut seule fournir tous les arguments utiles sur la rapidité du transit.

  - L'examen des pigments biliaires montrant la présence de bilirubine, témoigne d'une évacuation trop rapide du contenu du grêle ; la présence de stercobilinogène signifie que le transit a été trop rapide à partir de la dernière anse grêle, et du caecum ascendant.

  - Etude de la digestion des aliments et particulièrement de la quantité de cellulose.

  La présence de cellulose digestible associée à une grande quantité d'amidon amorphe, signifie que le transit a été trop rapide à partir du colon droit.

  La présence d'acides gras témoigne d'une accélération venant du grêle.

L'évacuation de fibres musculaires qui ont gardé une grande partie de leurs striations, indique, quand l'amylase est encore active, que l'accélération du transit a débuté haut dans le jéjunum.

La présence de tissu conjonctif, souvent associée à celle de cristaux d'oxalate de chaux inclus dans les cellules des légumineuses, fait évoquer l'évacuation accélérée de l'estomac.

- Les causes de l'exagération du péristaltisme sont nombreuses : on peut les ramener à deux variétés principales.

I - Hyperkinésie de l'intestin enflammé engendrant des diarrhées par lésion du contenant. Elle résulte de l'hypersensibilité d'une paroi malade, accrue par l'irritation des secrétions pathologiques dues à l'inflammation elle-même.

Ainsi les interréactions sont-elles constamment intriquées.

II - Hyperkinésie de l'intestin sain résultant de trois mécanismes principaux.

- Présence d'un contenu intestinal anormal mais non inflammatoire, engendrant des diarrhées par indigestion, élimination interstitielle de certains toxiques ou insuffisance d'absorption d'éléments nutritifs au niveau du grêle.

- Hypersensibilité d'une paroi saine, sans contenu pathologique. Les diarrhées motrices évacuent ainsi prématurément le chyme intestinal d'un segment, témoignant ainsi d'une hyper-reflectivité naissant sur place ou transmise d'un organe voisin, due en tout cas à une prédisposition neuro-végétative particulière.

- Plus rarement il s'agit de l'hyperpéristaltisme colique gauche et sigmoïdien déclenché par le reflexe péristaltogène rectocolique découvert par RACHET, BUSSON et MUFFANG, lors de leurs expériences sur l'action exonératrice du suppositoire de glycérine.

Il est déclenché par toute irritation de la muqueuse rectale.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les éléments du diagnostic positif font donc écarter

1 - Les émissions rectales répétées de substances non fécales.

- Sang
- Sécrétions purulentes
- Emissions muqueuses afécales des syndromes dysentériques - cependant une erreur est possible ; cas des diarrhées dysentériformes où les glaires, le sang et le pus mélangés au liquide fécal, témoignent d'une colite étendue, et qui sont des diarrhées vraies.
- Emissions abondantes et répétées de mucus secrété par des tumeurs villeuses du bas intestin, dont le diagnostic échappe souvent au toucher rectal, et demande la rectoscopie et la biopsie.

Ces émissions répétées de mucus peuvent simuler une diarrhée et entrainer par leur abondance des déséquilibres hydro-électrolytiques par spoliation minérale.

Au cours de la recto-colite hémorragique et purulente, les émissions peuvent être également afécales. Le diagnostic sera établi après examen rectoscopique qui montre l'aspect plus ou moins hémorragique mais diffus, de la muqueuse rectale, et des phénomènes de purulence.

II - Le diagnostic différentiel peut-être plus difficile lorsqu'il s'agit d'émissions fécales.

Il s'agit alors de bien différencier la vraie, de la fausse diarrhée, signant une constipation camouflée.

- Dans quelques cas, l'examen macroscopique de la selle suffit pour identifier la fausse diarrhée, sans qu'il soit besoin de recourir à des examens complémentaires.

Ainsi, lorsqu'un malade évacue des selles trop fréquentes, souvent peu abondantes, et d'aspect normal ; cette pollakichésie due le plus souvent à une variété de constipation gauche sigmoïdo-rectale, n'est pas une diarrhée.

- Dans un grand nombre de cas le diagnostic de fausse diarrhée ne peut être porté qu'après examen complémentaire, l'aspect de la selle étant uniformément liquide.

Les épreuves d'appréciation du transit intestinal citées plus haut, (durée de cheminement d'un cachet de carmin, radiographie en dérive après repas baryté) s'imposent au moindre doute.

- L'étude coprologique est cependant le meilleur moyen de diagnostic différentiel. Elle révèle en effet une surdigestion. En dépit de l'hydratation trop important de la selle, tous les déchets alimentaires ont disparu ; les pigments biliaires sont à l'état de stercobiline, la selle est brun foncé, le taux d'amoniaque est élevé par exagération de putréfactions, enfin l'absence d'amidon, de flore iodophile, et surtout de cellulose qui existe en quantité notable dans une selle normale, soit les meilleurs arguments d'appréciation.

Notons enfin que la fréquence de ces fausses diarrhées est considérable, et qu'elles sont presque toujours méconnues.

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

L'examen clinique d'un malade atteint de diarrhée, doit dans tous les cas être extrêmement complet.
Le tableau est variable selon que l'on a affaire, soit à une diarrhée aigue, soit à une diarrhée chronique ou encore une diarrhée dite prolongée.

LES DIARRHEES AIGUES

ETUDE CLINIQUE

- LA DIARRHEE AIGUE FEBRILE

Elle évoque d'emblée son origine infectieuse et survient souvent par petites épidémies estivales, à début brusque ou tout au moins rapide ; les coliques aboutissent à .

- l'expulsion de selles d'abord pâteuses, puis liquides, souvent enfin dysentériformes.
- Les envies sont impérieuses, répétées
- La fièvre apparaît dès le début et atteint ou dépasse 38°
- L'état général est rapidement altéré : fatigue intense, courbatures
- Le pouls est rapide, la tension basse
- La soif est habituelle chez ces malades déshydratés par la répétition des évacuations
- Les urines sont foncées, peu abondantes
- Des vomissements peuvent être observés.

L'évolution en est très variable. Dans les formes moyennes, en deux ou trois jours, les symptômes régressent, la fièvre est éphémère, avec une défervescence rapide.

Les coliques s'espacent, les vomissements cessent, les évacuations deviennent moins fréquentes, bientôt pâteuses, et plus tardivement moulées.

La fatigue, par contre, persiste assez longtemps et, malgré la brièveté de la maladie, la convalescence est toujours plus longue qu'on n'aurait pu d'abord le croire.

Les formes plus sévères ne sont pas exceptionnelles ; leur évolution fébrile et diarrhéique se poursuit pendant une semaine, parfois davantage.

Pendant tout ce temps, le malade, pâle, déshydraté, se plaint de coliques dont les paroxysmes entraînent des vertiges et parfois même une tendance syncopale.

Ce malade très asthénié est confiné au lit, incapable de se lever pour émettre quinze à vingt fois par 24 H. des selles foncées, liquides, fétides, souvent panachées de glaires et même de sang.

Ces troubles ne s'atténuent que lentement, et la convalescence sera longue, l'asthénie persistant pendant plusieurs semaines.

Les rechutes sont assez fréquentes et souvent déterminées par une reprise trop hâtive de l'alimentation.

- Les formes très graves sont caractérisées par un syndrome toxi-infectieux avec fièvre élevée et persistante à 40°C, ballonnement abdominal et parfois même syndrome péritonéal ; il est rare que ces diarrhées graves aboutissent à la mort ; on peut cependant observer des formes

fatales au cours de certaines épidémies, surtout en cas de dysentrie bacillaire ou de certaines toxicoses.

- L'examen coprologique révèle, même, quand l'évacuation n'est pas dysentériforme, les signes d'une inflammation intestinale aiguë .
  - Les selles contiennent du mucus.
  - De l albumine soluble.
  - Des nucléo-albumines.
  - Les putréfactions intenses sont appréciées par le taux élevé de l'ammoniaque.
- La découverte de l'entérobactérie pathogène se heurte à deux difficultés principales
  - Il faut tout d'abord identifier un germe déterminé dans une flore intestinale abondante et polymorphe.
  - Il faut ensuite faire la preuve de son rôle nettement pathogène.

LA DIARRHEE AIGUE NON FEBRILE : LA DIARRHEE ALGIDE

Elle s'oppose à la précédente par son allure plus toxique qu'infectieuse.

* La variété cholériforme en est un des exemples les plus typiques.

Le début est habituellement brutal, parfois explosif. Les selles immédiatement très nombreuses, sont liquides et fétides ; elles ont une apparence grumeleuse et sont parfois sanglantes.

Les évacuations prennent un caractère incoercible

et le malade immobilisé au lit, est sans cesse souillé. Le tableau clinique est dominé par l'atteinte rapide et intense de l'état général.

Ces malades pâles, au teint plombé, se plaignent d'une soif vive et souvent de crampes et véritables crises tétaniques résultant d'une déshydratation intense et rapide.

Le pouls, très accéléré, est petit ; la tension est basse, les urines rares.

L asthénie extrême interdit tout effort et ces malades ont l'impression qu'au moindre mouvement la syncope sera imminente ; ils redoutent les efforts des vomissements.

Tel est le tableau de cette diarrhée toxique dont on peut observer les nuances les plus diverses et qui comportent alors des pronostics très différents.

* La simple indigestion par surcharge alimentaire, ou par intolérance allergique, réalise un tableau aussi impressionnant que celui que nous venons de décrire ; mais alors le pronostic est bénin et la guérison est habituellement obtenue en deux ou trois jours.

* Les diarrhées algides par infections ou intoxications alimentaires, telles qu'on les observe à la suite de l'ingestion de gâteaux à la crème, de viandes faisandées, d'oeufs avariés, de lait souillé, d'eaux polluées, ont une évolution toute différente.

* Le tableau clinique est au premier abord identique, mais la note toxique est prédominante. Il peut s'agir d'intoxications extrêmement graves, mortelles parfois, telles que les réalise l'ingestion de moules, de champignons, de conserves avariées ; il peut s'agir

d'intoxication ; certes sévères, mais dont l'évolution régressive aboutit à la guérison après une convalescence longue et souvent entrecoupée de rechutes.

* Tous les intermédiaires sont d'ailleurs possibles entre diarrhées infectieuses et diarrhées toxiques, et les recherches modernes ont attribué à diverses toxines microbiennes la cause de certaines diarrhées aiguës.

ETIOLOGIE

I - L'ANAMNESE permet de préciser :

a) Si au cours des 2 ou 3 jours ayant précédé l'apparition de la diarrhée, il y a eu ingestion de :

- Viande crue : porc, veau, boeuf
- Oeufs, laitages, crèmes plus ou moins fraîches
- Moules, huîtres, crustacés
- Champignons
- Boissons ou crèmes glacées

L'affirmative permet d'orienter le diagnostic vers une toxi-infection alimentaire. Cette présomption sera renforcée, lorsque plusieurs convives ayant partagé le repas suspect, sont atteints concomitamment.

b) L'absorption de doses importantes de médicaments à base d'arsenic, antimoine, mercure, or, argent, bismuth, cuivre, brome.
Ou l'exposition professionnelle quotidienne à des produits toxiques.
Dans ces deux éventualités, on envisagera une Diarrhée toxique.

c) Un traitement important à base d'antibiotiques

d) Le malade a séjourné sous les tropiques, ou fréquente régulièrement des coloniaux.

II - L'AGENT PATHOGENE doit être recherché de toute urgence par:

- Une coproculture sur milieux sélectifs
- L'examen du frottis obtenu après écouvillonnage ano-rectal

- Hém culture ou urino culture
- Séro-diagnostic
- Examen bactériologique et culture des matières vomies ou de l'aliment suspect.

L'anamnèse et la recherche de l'agent pathogène permettront ainsi de reconnaître .

- Une indigestion par surcharge alimentaire
- Une diarrhée par intolérance allergique
- Une diarrhée par intoxication médicamenteuse
- Une intoxication alimentaire due aux staphylocoques ou aux streptocoques D surtout.
- Une salmonellose

S. typhosa ou S. paratyphii B, donnant le plus souvent un tableau de fièvre entérique.
S. TYPHI murium ou S. enteritidis (B. de Gartner), donnant fréquemment un tableau de toxi-infection.

- Une infection due aux Shigella

Sh. dysentériae, hautement virulent, élaborant une toxine active
Sh. flexnerii moins pathogène, mais responsable parfois d'épidémies foudroyantes.
Sh. sonnei, particulièrement répandu dans nos régions, provoquant des infections polymorphes, sensible actuellement à la sulfadiazine.

- Une gastro entérite du nourrisson due à Escherichia coli, redoutable dans les crêches et les hôpitaux.
- Toxi-infections dues à d'autres entéro bactéries, appelés autrefois bacilles "Coliformes", ce sont les Arizona, les Protéus merjanii.
- Entérocolites à Clostridia
  Toxi-infections alimentaires dues à CL. Perfringens type A.

Lésions intestinales dues à CL. Perfringens type D.
Entérite nécrossante due à CL. Perfringens type F

- Un Botulisme.
- Modification de la flore intestinale, sous l'influence des antibiotiques, quelque soit leur mode d'administration (voie buccale ou parentérale).

Ce sont essentiellement les cyclines, et à un degré moindre le chloramphénicol, qui provoquent le plus souvent ces bouleversements microbiens.

Mais l'administration simultanée de plusieurs antibiotiques à pouvoir microbien différent (pénicilline plus streptomycine par exemple), est susceptible de provoquer ces perturbations, profondes de la flore intestinale.

Très rapidement à la suite de ce dysmicrobisme, on assiste, à la pullulation en culture pure, d'entérobactéries résistantes telles que : Proteus, B. paracoli aérogènes ou anaerogènes ; et même pseudo monas aeruginosa.

D'autres fois au contraire, les entérobactéries font place à des cocci : streptococcus fécalis ou staphylococcus pyogenes, résistants à l'antibiotique administré.

Parfois on assiste encore, au développement d'une flore polymorphe résistante, constituée de bacilles anaerobies sporulés associés à des levures.

Les nouvelles espèces microbiennes implantées à la suite de ces thérapeutiques par antibiotiques produisent,

par action enzymatique, des produits terminaux de leur métabolisme qui sont toxiques ou irritants pour la muqueuse intestinale, expliquant les troubles moteurs observés.

Mais dans la majorité des cas ceux-ci sont dus au staphylocoque ou à des levures.

- Les diarrhées par élimination transpariétale d'un toxique, ont une allure clinique très voisine des précédentes, l'exemple le plus significatif nous est donné par la diarrhée des urémiques.

Le flux intestinal peut être le seul symptôme d'une urémie jusque là latente, il prête alors à maintes erreurs de diagnostic et habituellement sa cause n'est établie qu'au bout de quelques jours quand apparaissent les autres symptômes de l'azotémie.

Le diagnostic est par contre très simple quand la diarrhée vient, au stade terminal d'une néphrite chronique, compliquer le tableau clinique ; elle peut d'ailleurs prendre un caractère dysentériforme, et l'apparition des vomissements donne à l'urémie digestive son caractère très particulier.

LES DIARRHEES PROLONGEES

Elles regroupent les diarrhées durables, pour lesquelles il est possible de retrouver une date d'apparition précise, et dont l'évolution contraste avec un état intestinal antérieurement normal - (Rachet - Busson - Debray), leur tableau clinique est infiniment variable : bénin ou d'aspect plus sévère.

I - Installation de la diarrhée au cours d'épisode pathologique précis.

a) - Intervention chirurgicale
Gastrectomie, gastro-entérostomie, iléo-sigmoïdostomie, colectomie totale ou subtotale.

b) - Suite d'un épisode aigu, ou dysentériforme.
Ce sont le plus souvent des enterocolites durables post-infectieuses.

c) - Complication évolutive d'une maladie générale :
Ce sont les diarrhées survenant au cours des cachexies diverses
des suppurations prolongées
chez les sujets carenc&s, en vitamines B1, PP, A ou C.
en protéines.

II - Survenue inopinée et souvent à bas bruit ce sont les diarrhées par Lésion organique
Infectieuses, parasitaires
Inflammatoires,
dont nous parlerons avec les diarrhées chroniques.

LES DIARRHEES CHRONIQUES

Le diagnostic étiologique de telles diarrhées est souvent ardu. On a groupé les diarrhées en de multiples classifications dont aucune n'apparaît parfaite. Les classifications les plus classiques sont celles qui font appel à la physio-pathologie de la diarrhée. Dans ce genre de classification on sépare généralement deux grands groupes principaux de diarrhées :

1) - Les diarrhées par atteinte ou lésion pariétale de l'intestin ou diarrhées lésionnelles ou encore diarrhées organiques.
2) - Que l'on oppose aux diarrhées où il n'existe pas d'atteinte pariétale intestinale ou diarrhées fonctionnelles.

Dans chacun de ces groupes, le H 44 19 a des indications préférentielles sur lesquelles nous insisterons plus particulièrement dans ce bref rappel clinique.

A) Dans le premier grand groupe de diarrhées organiques on peut ranger :
   - Les tumeurs du côlon
   - La tuberculose intestinale
   - Les colites ulcéreuses
   - La Recto-colite hémorragique
   - La maladie de CROHN
   - Les parasitoses intestinales tissulaires
   - Enfin la diverticulose colique, La Bauhinite, etc...

I - LES TUMEURS DU COLON peuvent être scindés en :

a) - Tumeurs malignes. Elles restent la préoccupation majeure de l'enquête étiologique. Le diagnostic sera en général porté après l'examen radiographique du colon. Cet examen radiographique sera entrepris chez l'adulte dans tous les cas de diarrhée persistance surtout :

- Lorsque l'on constate la présence de sang dans les matières
- Lorsque cette diarrhée accompagne un déclin de l'état général.
- Enfin lorsqu'elle résiste à un traitement habituel et le H 44 19 y est également peu efficace.

On distingue schématiquement les cancers du côlon droit qui constituent souvent une formation palpable et entraînent une diarrhée et les cancers du côlon gauche qui seraient plus volontiers sténosants.

Tout trouble du transit intestinal dont l'étiologie n'est pas évidente chez l'adulte doit donc conduire à l'exploration radiographique du côlon.

b) - Les tumeurs bénignes.

- Le polype solitaire recto-sigmoïdien est rarement responsable de diarrhée.

- La polypose recto-colique diffuse se manifeste elle, assez souvent par de la diarrhée avec parfois des émissions de sang. L'examen radiographique du côlon permet de préciser l'extension de la polypose et de rechercher des signes radiologiques locaux d'une malignité éventuelle.

Rappelons :

- La nécessité de l'enquête familiale.
- Les associations classiques à cette polypose de lentiginose péri-orificielle, et la transmission familiale, dans le syndrome de PEUTZ-JEGHERS.
- D'exostoses ostéogéniques et de fibromes récidivants dans le syndrome de GARDNER.

On rapproche de ces causes tumorales coliques de diarrhée la tumeur carcinoïde du grêle. La diarrhée fait en effet partie avec les phénomènes vaso-moteurs (Flushes) du tableau clinique. Elle serait d'origine purement motrice par action sur l'intestin de la sérotonine dont on recherche le métabolite urinaire en quantité anormalement élevée ; l'acide 5 Hydroxyindole acétique.

II - Les diarrhées de cause infectieuse ou inflammatoire groupent :

a) - La tuberculose intestinale qui peut entraîner une diarrhée
   - résistant au traitement banal,
   - marquée par un état subfébrile et une atteinte de l'état général.

Anatomiquement il s'agit le plus souvent :
   - soit d'une tuberculose ulcéreuse
   - soit d'une tuberculose hypertrophique du côlon droit.
   - L'examen des selles à la recherche de B.K. ne peut être retenu qu'en l'absence de lésions pulmonaires tuberculeuses bacillifères.
   - La notion du terrain, l'existence

d'antécédents tuberculeux peuvent servir le diagnostic, sans être décisifs.

- L'examen radiographique du côlon est souvent d'interprétation difficile et fait discuter en particulier une tumeur.

- Le traitement médical antituberculeux entraîne une spectaculaire régression des lésions.

b) - La maladie de CROHN :

soit dans sa forme classique d'iléite terminale;

soit dans ses autres formes anatomiques de maladie de CROHN à localisation colique par exemple,

- peut entraîner de la diarrhée.
- au cours de l'iléite terminale elle est précose avec douleurs abdominales ; s'accompagne de signes inflammatoires généraux, ascension thermique modérée, accélération V. S.

c) - La recto-colite hémorragique et la colite ulcéreuse.

Les poussées de la recto-colite hémorragique peuvent entraîner des émissions afécales de sang, pus et de mucus. Des troubles du transit intestinal peuvent s'y associer. En particulier la diarrhée serait fréquente lorsque les lésions s'étendent au côlon transverse et au côlon droit.

Nous avons vu plus haut que le diagnostic était établi en général par la rectoscopie qui montre l'aspect hémorragique particulier de la muqueuse rectale.

L'examen radiographique du côlon montre à des stades successifs :

- L'aspect grignoté, irrégulier des parois coliques correspondant à des micro-ulcérations ;

- L'aspect tubulé avec disparition des haustrations ;

- Enfin l'aspect de pseudo-polypes diffus, d'ulcérations multiples.

L'étude artériographique du côlon a été réalisé récemment grâce au cathétérisme sélectif de l'artère mésentrique inférieure et semble montrer des modifications vasculaires et pariétales coliques spécifiques.

Dans ces conditions le H 44 19 montre un pourcentage intéressant d'action favorable.

- Les colites ulcéreuses droites sont rares en France : s'y associent diarrhée, fièvre et douleurs ; le diagnostic est radiographique.

Enfin il existe des colites et entéro-colites responsables de diarrhée, identifiables par l'examen coprologique et radiologique dont on ignore encore l'agent pathogène ou la cause.

d) - Les causes parasitaires.

La diarrhée est une manifestation clinique des parasitoses intestinales. Elle est néanmoins inconstante. Le mécanisme de production des diarrhées d'origine parasitaire n'est sans doute pas simple et non clairement défini.

Parmi celles-ci, on distingue les diarrhées au cours :

D'Amibiase

Lambliase

Helminthiase

Le H 44 19 a une action favorable mais inconstante.

III - On rattache au groupe des diarrhées organiques ou lésionnelles :

- La diverticulose intestinale dont le diagnostic est radiologique. La diarrhée est surtout rencontrée au cours de la diverticulose sigmoïdienne ;
- La bauhinite oedémateuse est également reconnue à l'examen radiologique ;
- Les fistules gastro et jéjuno-coliques également.

B) - Le 2è grand groupe étiologique des diarrhées chroniques, celui des diarrhées fonctionnelles sans lésion organique comprend :

1) Les diarrhées par déficit des enzymes digestifs ou bactériens, entraînant soit un trouble de la digestion (maldigestion), soit un vice de l'absorption intestinale (malabsorption).
2) Les diarrhées dues à des perturbations de la motricité intestinale.

Les diarrhées par insuffisance enzymatique ou fermentaire de la digestion.

I - On leur rattache A L'ETAGE BUCCAL les diarrhées des sujets édentés et des tachyphages.

II - On leur rattache A L'ETAGE GASTRIQUE :

- Les diarrhées par agastrie
- Les diarrhées des achlorhydries ou hypochlorhydries, réalisant des agastries fonctionnelles.
- Les diarrhées de la maladie de Biemer.

Elles sont inconstantes et ne semblent pas liées de façon certaine à l'achylie et à l'achlorhydrie histamino-résistante.

III - A l'étage de l'intestin grêle on peut schématiquement séparer :

a) Les troubles des sécrétions biliaires ou pancréatique qui entraînent une maldigestion.

b) Les troubles enzymatiques siégant dans la paroi de l'intestin grêle et entraînent une malabsorption.

1°) + Les troubles de l'évacuation biliaire peuvent donner des diarrhées brutales lors de la chasse biliaire, au cours ou à proximité des repas.

La susceptibilité alimentaire peut y être apparente.

+ L'insuffisance de sécrétion pancréatique peut également entraîner une diarrhée.

Elle donne des selles abondantes et graisseuses par défaut de mise en jeu de la lipase. Ces troubles ne s'installent que pour des altérations très importantes et très étendues de la fonction pancréatique.

Le H. 44 19 a été administré dans certaines insuffisances pancréatiques, notamment une pancréatite ourlienne.

2°) Les malabsorption d'origine intestinale.

Elles entraînent cliniquement le plus souvent une diarrhée graisseuse ou stéatorrhée et un syndrome carentiel avec anémie, oedèmes, diminution du taux plasmatique de certains électrolytes (Ca, K.).

Les examens complémentaires précisent

- L'état fonctionnel de la digestion par analyse des selles (GOIFFON) ;
- L'importance quantitative de la stéatorrhée.

On peut ranger les malabsorptions au niveau du grêle en se basant sur les connaissances physio-pathologiques du trouble de l'absorption (CH. DEBRAY).

Au cours de l'atteinte pariétale du grêle il peut s'agir de :

1 - L'atteinte primitive de la muqueuse du grêle .

La sprue

- Sprue nostras : maladie de l'âge moyen où l'on observe .
  Stéatorrhée ;
  Altération de l'état général .
  Manifestations cutanéo-muqueuses ;
  Manifestations carentielles essentiellement de carence calcique (spasmophilie.)
- Sprue tropicale
- Carences en diholosidases ;
- Malabsorptions isolées de la vitamine B.12.

2 - L'atteinte de la sous-muqueuse .

Le type de description en est la maladie de WHIPPLE, survenant chez les adultes, surtout des hommes.

Les travaux récents ont en effet permis d'attribuer une étiologie bactérienne à la maladie de WHIPPLE. L'agent pathogène est Corynebacterium anaerobium.

L'administration d'antibiotique de façon

prolongée a modifié le pronostic de cette maladie autrefois constamment fatale.

A côté de la maladie de WHIPPLE il faut mentionner d'autres affections entraînant une diarrhée par atteinte de la sous-muqueuse du grêle.

- La lipodystrophie Mésentérico-jéjunale : où l'on observe une surcharge graisseuse du mésentère et de la sous-muqueuse du jéjunum.
- La Mastocytose ;
- L'amyloïdose intestinale ;
- La Lymphomatose digestive ;
- Enfin la Sclérodermie, associe à l'atrophie de la musculeuse un oedème de la sous-muqueuse.

3 - Les atteintes anatomiques étendues du grêle sont également facteurs étiologiques de diarrhée et malabsorption

- exèrèses chirurgicales ;
- les fistules gastro-jéjuno-coliques ;
- le syndrome de l'anse borgne ;
- la maladie de CROHN EVOLUEE.

4 - Les agressions infectieuses ou toxiques de l'intestin :

- L'enquête bactériologique y sera menée grâce au tubage duodéno-jéjunal protégé et l'étude des coprocultures ;
- Jéjuno-iléites infectieuses.
- tuberculose intestinale (avec atteinte ganglionnaire).

- Certains facteurs thérapeutiques peuvent entretenir des diarrhées chroniques comme:
  - Les antibiotiques ;
  - Les agents alkylants ;
  - Les radiations ionisantes.

5 - Les atteintes ganglionnaires mésentériques:
- Tuberculose ;
- Maladie de HODGKIN ; et les autres Hémopathies ;

6 - Enfin il faut énumérer ici certaines causes particulières de diarrhée chronique :

- Diarrhée de cause vasculaire par sténose de l'artère mésentérique supérieure.Post-prandiale immédiate, elle est liée à l'abondance des repas.

- Diarrhée du syndrome de ZOLLINGER-ELLISON
Associés aux ulcérations digestives ;
A l'hypersécrétion gastrique acide
A la tumeur pancréatique langerhansienne non insulinosécrétrice.

- Diarrhée de l'hyperchlohydrie gastrique
Associée ou non à une tumeur pancréatique.
- Diarrhée de l'avitaminose, des grandes dénutritions.
- Des agammaglobulinémies, de l'acanthocytose.

IV - A L'ETAGE COLIQUE

Les déséquilibres de la flore colique peuvent engendrer une diarrhée par insuffisance de transformation terminale des aliments.

L'arrivée dans le côlon de substances insuffisamment digérés (hydrates de carbone) peut également

perturber transit et dégradations coliques et retentir indirectement sur la flore fécale.

Diarrhées avec excès de fermentations ;

- Douleurs de la fosse iliaque droite ;
- Flatulences ;
- Diarrhée acide au tournesol.

1 - Diarrhées secondaires à l'antibiothérapie : Elles peuvent envisager différents facteurs étiologiques :
   - Modifications de l'équilibre des constituants de la flore colique ;
   - Exaltation d'un germe pathogène ;
   - Action toxique ou métabolique propre des antibiotiques ;
   - Irritation colique par l'importante fraction cellulosique non digérée par les germes anaerobies ;
   - Après l'hémicolectomie droite par suppression de l'étape coeco-colique de la digestion.

2 - Les diarrhées dues à des perturbations de la motricité intestinale :
   - Diarrhées après les vagotomies chirurgicales ou après utilisation de produit vagolytique.
   - Au cours de la carcinoïdose.
     La diarrhée est un symptôme essentiel avec les bouffées vasomotrices et l'atteinte du coeur droit. Il semble qu'il s'agisse d'une diarrhée purement motrice par hypersérotoninémie.

- Les colopathies sans support organique apparent, réalisent des diarrhées répétées alternant avec phases de constipation et des douleurs abdominales.
Il s'agit d'un véritable trouble mécanique intestinal (dystonie intestinale).
Ses colopathies peuvent être :

- Post-infectieuses ;
- Post-parasitaires (post-amibienne par exemple) ;
- Idiopathiques.

De bons résultats ont été obtenus par le H. 44 19 particulièrement au cours de colopathies infectieuses et de colites spasmodiques.

- Les troubles du péristaltisme colique peuvent encore succéder à la constipation et à l'usage de laxatifs irritants (phtaleine, anthraquinène) ou l'hypermotilité s'associe à l'hypersécrétion colique.
Le diagnostic étiologique des diarrhées chroniques de l'adulte est, comme on l'a vu, imparfait, telle cause pouvant être rangée sous plusieurs rubriques en raison de la multiplicité des facteurs étiologiques et de la complexité des mécanismes mis en jeu au cours de la digestion.

ETUDE EXPERIMENTALE ET CLINIQUE

DU H. 44 19

CARACTERES CHIMIQUES

Le H. 44 19 ou lacto-protéine méthylénique est obtenu en traitant du lait caillé dégraissé par une solution aqueuse diluée d'aldéhyde formique.

Au cours de ce traitement, l'action du formaldéhyde a pour effet de bloquer les groupements amines primaires et secondaires des combinaisons peptidiques de cette phospho-protéine, avec formation de ponts méthyléniques. Il y a également réaction avec les restes phénoliques de la caséine. En outre, la réaction réalisée en milieu aqueux entraîne une hydratation de la chaîne polypeptidique.

Les polymères ainsi obtenus sont insolubles dans l'eau, mais gonflent par capillarité.

La teneur du H. 44 19 en formol libre résiduel en fin de réaction est très faible, environ 2 p. 1000. Cette teneur n'augmente pas après contacts prolongés avec des sucs gastriques et intestinaux artificiels. La structure capillaire du produit amplifie considérablement son effet adsorbant.

Le H. 44 19 se présente sous la forme d'une poudre fine blanc-crème (Granulométrie inférieure à 0,25 MN), insipide, insoluble dans l'eau et pouvant en présence de celle-ci, doubler un peu plus que son volume.

TOXICITE SUBAIGUE

Elle a été étudiée par voie orale chez le rat.

1 - MATERIEL

Rats mâles de 160 G environ, divisés en 4 lots de 10 rats chacun.

2 - Le H. 44 19 a été administré par sonde oesophagienne en suspension, pendant 21 jours, aux doses suivantes :

- 1 er Lot : 160 mg/Kg, soit 2 fois la dose thérapeutique
- 2ème Lot : 400 mg/kg, soit 5 fois la dose thérapeutique
- 3ème Lot : 800 mg/kg, soit 10 fois la dose thérapeutique
- 4ème Lot : témoin, reçoit la suspension sans H. 44 19.

La croissance des animaux n'a pas été modifiée par la thérapeutique, comme le montre le tableau ci-dessous

		Prise de poids (pourcentage du poids initial).
H. 44 19	160mg/kg	+ 75 p. 100
	400mg/kg	+ 71,4 p. 100
	800mg/kg	+ 63,8 p. 100
TEMOINS		+ 68,1 p. 100

Le comportement des animaux a été normal. Il n'y a eu notamment aucun trouble de l'élimination fécale.

Un examen Hématologique a été effectué en fin d'expérimentation chez tous les animaux et n'a jamais montré d'anomalies.

Le H. 44 19 ne présente donc aucune toxicité subaiguë et n'entraîne pas de manifestations digestives anormales chez l'animal.

PROPRIETES PHARMACO - DYNAMIQUES

La principale de ces propriétés est le pouvoir adsorbant du H. 44 19.
Il a été étudié in-vitro et in-vivo.

I - IN-VITRO

L'absorption du H. 44 19 a été réalisée :

- . sur le tannin et les indicateurs colorés,
- . sur différentes endo et exotoxines microbiennes.

II - SUR L'ANIMAL

L'action du produit a été étudiée grâce à une technique utilisant l'anse intestinale isolée du rat, mise en contact avec différentes cultures microbiennes ou endotoxines.

D'autres propriétés ont fait l'objet également d'études pharmacodynamiques.

- . Absence de pouvoir anti-bactérien in-vitro,
- . Pouvoir protecteur vis à vis de l'ulcère gastrique provoqué par les corticoïdes.

POUVOIR ADSORBANT IN-VITRO

I - Propriétés adsorbantes vis à vis des différents indicateurs

Le H. 44 19 adsorbe approximativement 25 g de tannin pour 100 g.

500 mg de H. 44 19 adsorbent en 5 heures :

- 500 ug des indicateurs colorés suivants :
  - . Bleu de bromophénol seul et en présence des sels biliaires,
  - . D'acide alizarine-sulfonique
- 350 ug de rouge de méthyl.

II - Recherche des propriétés adsorbantes d'exo et d'endotoxines bactériennes.

Le principe de cette recherche est la mise en contact pendant un certain temps du H. 44 19 avec différentes toxines.

La solution ainsi obtenue est administrée à différents animaux. :

a - SUR LE LAPIN : injection dans la veine marginale de l'oreille d'une dose mortelle d'une toxine staphylococcique . Le H. 44 19 est mis en contact à des doses croissantes pendant 6 heures avec cette toxine :

La dose 100 ug supprime la mortalité par rétention des toxines.

b - SUR LA SOURIS : Injection intra-péritonéale de diverses endotoxines non préparées

ou mises en contact pendant 3 heures avec 200 mg de H. 44 19.

Plusieurs lots de 10 souris chacun sont ainsi traités et on évalue le pourcentage de mortalité de chaque lot. Les résultats sont exposés dans le tableau suivant :

ENDOTOXINES	POSOLOGIE PAR SOURIS (Lots de 10 souris)		POURCENTAGE DE mortalité
Escherichia Coli O/111 B/4	Témoin	1 mg	80 p. 100
	+ H. 44 19		40 p. 100
Escherichia Coli O/127 B/8	Témoin	1,25 mg	90 p. 100
	+ H. 44 19		50 p. 100
Escherichia Coli O/26 B/6	Témoin	1,25 mg	90 p. 100
	+ H. 44 19		50 p. 100
SALMONELLA Enteridis	Témoin	2 mg	90 p. 100
	+ H. 44 19		10 p. 100
SALMONELLA Typhosa	Témoin	1 mg	80 p. 100
	+ H. 44 19		30 p. 100
SHIGELLA Flexneri	Témoin	2 mg	90 p. 100
	+ H. 44 19		10 p. 100
SERRATIA Marcescens	Témoin	2 mg	40 p. 100
	+ H. 44 19		0 p. 100

Ce tableau nous montre que le H. 44 19 adsorbe une quantité notable des diverses endotoxines étudiées. Cette rétention est particulièrement importante pour les germes étiologiques de salmonelloses et shigelloses.

POUVOIR ADSORBANT IN-VIVO

La technique originale employée utilisant l'anse intestinale ligaturée du jeune rat, met particulièrement en évidence le pouvoir protecteur du H. 44 19 vis à vis de l'agression microbienne.

I - MATERIEL

La parotomie des rats anesthésiés ; isolement d'une anse intestinale voisine du pylore sur une longueur de 7 cm. L'anse ainsi isolée garde ses connexions vasculaires.

II - METHODE D'ETUDES

Injection dans cette anse de :

- doses croissantes de H. 44 19
- cultures bactériennes ou endotoxines
- mélange des deux préparations.

III - APPRECIATION DES RESULTATS

Au niveau de l'anse intestinale sont notés de 0 à ++++ :

1° - l'augmentation du volume de l'anse, soit V

2° - la présence, l'absence, la consistance et l'aspect du liquide dans l'anse ligaturée, soit L

3° - la réaction inflammatoire : aspect plus ou moins hémorragique de l'intestin, soit R

On note le nombre de survivants à la 24è heure ainsi que la réaction péritonéale (0 à ++++) de tous les rats testés.

Les cultures suivantes ont été sucessivement testées :

- staphylocoques entérotoxiniques

- colibacilles pathogènes, souches O/26 B/6
- candida albicans.

L'endotoxine typhique a été également utilisée pour évaluer l'essai de protection par le H. 44 19.

Les doses des cultures injectées sont de 0,5 ml
Voici, à titre d'exemple, le détail des résultats obtenus par cette technique avec la culture des colibacilles pathogènes 0/26 B6 : il s'agit de cultures d'une souche isolée à partir d'une gastro-entérité infantile enrichies en germes. (Voir tableau page suivante).

Avec les diverses cultures bactériennes, le pouvoir protecteur du H. 44 19 est aussi net qu'avec l'endotoxine typhique.

Le H. 44 19 empêche la mortalité de tous les animaux protégés, et la réaction péritonéale est constamment nulle.

Il est particulièrement intéressant de noter l'action adsorbante du produit vis à vis de la culture des candida albicans.

L'anse intestinale isolée recevant une injection de solution de H. 44 19 aux doses de 10 à 20 mg, ne présente aucune anomalie.

Sur l'animal, le H. 44 19 adsorbe donc des quantités notables de diverses endotoxines "Gram négatif" et d'exotoxines staphylococciques. Il a un effet protecteur contre l'agression des cultures microbiennes et des candida.

POSOLOGIE	Positivité du test au niveau de l'anse isolée		Mortalité à la 24è H.	Réaction Péritonéale	Observations
Lot témoin (5 rats) Inoculation de 0,5 ml de cultures d'E. COLI.	V	+++	0	++	Tout le tractus digestif avoisinant l'anse ligaturée est enflammé
	L	+++			
	R	++			
	V	++		+	
	L	++			
	R	+++			
	V	++++		+++	
	L	++++			
	R	++			
	V	++		+	
	L	++			
	R	++++			
	V	++		++	
	L	++			
	R	++			
0,5 ml de Cultures d'E COLI en présence de 15 mg de H. 44 19	V	+	0	0	Le tractus digestif avoisinant la ligature n'a pas de signes inflammatoires
	L	+			
	R	0			
	V	+		0	
	L	+			
	R	+			
	V	++++		+	
	L	++++			
	R	++++			
	V	0		0	
	L	0			
	R	0			
	V	++		0	
	L	++			
	R	0			

EXPERIMENTATION CLINIQUE DU H. 44 19

Nous allons étudier un médicament de conception originale, le H. 44 19, qui possède des propriétés adsorbantes in-vitro et sur l'animal.

Ces propriétés permettent d'envisager, dans le domaine clinique, une action sur les muqueuses du tractus digestif : le H. 44 19 a en effet manifesté sur l'homme un pouvoir anti-diarrhéique et anti toxinique net, qui lui permettra sans doute de jouer un rôle important parmi les thérapeutiques protectrice des muqueuses digestives.

Nous allons procéder maintenant à l'étude expérimentale de ce produit, en étudiant son action sur les diarrhées, aiguës et chroniques.

Les expérimentations ont été faites dans les services des Professeurs BARRE, CACHIN, DURIEZ, FOUCQUIER et PARAF.

Nous allons les regrouper et tenter d'en tirer les conclusions pour une utilisation optimale du produit.

I - Produit faisant l'objet des expertises.

Le H. 44 19 est une poudre blanc crème insoluble dans l'eau, de goût agréable pour certains. Ce produit est utilisé sous forme de sachets comportant deux grammes de substance active pulvérulente. La voie buccale est la seule employée, à raison de un à quatre sachets par jour.

La formule du médicament est la suivante :

- H. 44 19 (lactoprotéines méthyléniques) 2,00 gr
- Pluronic F 68 0,06 gr
- Polyvinylpyrolidone 0,05 gr
- Polvaromas vanille n° 12 0,03 gr
- Sucre semoule q.s.p. 6,00 gr

II - MATERIEL D'ETUDE

a) - Nombre de malade et répartition : 192 observations ont été faites tant chez les malades ambulatoires que chez des malades hospitalisés, comprenant des hommes et femmes atteints de syndromes diarrhéiques aigus et chroniques.

Une étude particulière sera consacré au H. 44 19 en pédiatrie.

Moins de 20 ans	De 20 à 40 ans	De 40 à 60 ans	Plus de 60 ans
11	65	80	36

D'après les statistiques des expérimentateurs, il ressort que le pourcentage des malades est réparti comme suit :

- Hommes = 64 %
- Femmes = 36 %

b) - Affections présentées par les malades

Diarrhées aiguës d'origine :

- Microbienne
- Alimentaire
- Allergique
- Médicamenteuse
- Antibiotique
- Parasitaire

Diarrhées chroniques reconnaissant parfois une étiologie précise :

- Post-amibienne
- Sigmoïdienne
- Insuffisance pancréatique
- Cancer recto sigmoïdien
- Recto colite ulcéreuse
- Cirrhose
- Fistule iléo-sigmoïdienne
- Diverticulose colique
- Colopathies chroniques

Notons également quelques cas de diarrhées motrices

III - Conduite de l'expérimentation

1) - Posologie journalière :

Elle a comporté 1, 2 ou 3 sachets, voire même 4 dans quelques cas.

1 Sachet	49
2 Sachets	114
3 Sachets	24
4 Sachets	5

2) Mode d'administration :

Le H. 44 19 est en général administré à raison d'un sachet à chaque repas ou d'un sachet aux repas du matin et du soir, ou d'un seul sachet le matin ; il peut être pris également au lever ou au coucher.

3) Durée du traitement :

Il varie de 3 à 30 jours.

3 à 6 jours	6 à 12 jours	12 à 15 jours	Plus de 25 jours
92	78	19	3

4) Traitements associés

Le plus souvent le H. 44 19 a été utilisé seul, sans autre traitement associé dans le but d'apprécier l'activité du produit, avec le maximum d'efficacité.

Il a été dans certains cas, associé avec du charbon, des antibiotiques spécifiques des germes mis en évidence.

Des désinfectants,
Des sulfamides à visée strictement intestinale,
Du métoclopramide
Des antispasmodiques

Il a pu être employé après échec de ces trai-

tements ou même après échec des traitements typiquement anti-diarrhéiques tels que les opiacés.

Par ailleurs, il a été associé à des médications spécifiques, telles que antithyroïdiens, anti diabétiques, calcium, colchicine, cholagogues, corticoïdes, tranquillisants, vitamines du groupe B et extraits de foie, anabolisants, Hypotenseurs.

IV - ACTIVITE

L'action du H. 44 19 est jugée essentiellement sur des critères cliniques.

- Sur le ralentissement et la disparition de la diarrhée avec étude du nombre et la consistance des selles.
- Sur l'atténuation et la disparition des douleurs du météorisme abdominal. Dans tous les cas où ils ont été pratiqués, on a également suivi l'action du H. 44 19 sur les examens complémentaires nécessaires.
  - Examens parasitologiques des selles,
  - Coprocultures
  - Radiographies du cadre colique, avec lavement baryté,
  - Transit gastro-duodénal baryté,
  - Tubages gastriques à l'histamine selon la technique de Lambling.

On peut ainsi répartir les résultats en quatre groupes :

- Très bien +++
- Bon ++
- Moyen +
- Nul 0

Très bons résultats .

Guérison ou rémission clinique obtenus rapidement c'est à dire disparition complète de toute la symptomatologie fonctionnelle.

Dans certains syndromes particulièrement sévères, on a exigé seulement une activité thérapeutique au moins égale à celle de produits reconnus comme les plus actifs.

Bons résultats :

Très nettes améliorations ne laissant persister en fin de traitement que de discrets symptômes, ou guérisons cliniques incomplètes, mais un peu lentes à obtenir.

Assez bons résultats :

Amélioration insuffisante, laissant persister des symptômes encore nets et d'activité inférieure à celle de médications classiques.

Echecs :

Absence complète d'amélioration et éventuellement arrêt du traitement pour intolérance.

Ces quatre groupes ont donc des définitions précises et sévères. Il doit en être ainsi en pathologie digestive, considérée comme le domaine des "illusions thérapeutiques".

Seuls les résultats classés dans les deux premiers groupes pourront être considérés comme favorables.

1) - Résultats Globaux .

Très bien	61
Bien	94
Moyen	27
Nul	10

2) - Résultats plus détaillés

AFFECTIONS TRAITEES ET SYMPTOMES	TOTAL	TRES BIEN	BON	MOYEN	NUL
Colites spasmodiques	15	5	7	3	
Colopathies chroniques	9	2	5	2	
Entéro colites aiguës microbiennes	72	23	40	7	2
Diarrhées alimentaires et allergiques	51	18	23	8	2
Diarrhées par Antibiotiques	32	11	12	5	4
Colite Diverticulaire	7	2	3	1	1
Recto colite Hémorragique	6		4	1	1

3) - Discussion :

La diarrhée est dans tous les cas très favorablement influencé par le H. 44 19. Celui-ci ne paraît pas toutefois avoir de propriétés antiseptiques, et un traitement anti infectieux ou anti parasitaire spécifique reste nécessaire pour obtenir la guérison complète.

Les diarrhées secondaires, à un trouble de l'absorption intestinale sont peu motifiées par le H. 44 19.

Le météorisme abdominal et les douleurs coliques sont souvent nettement soulagées par le H. 44 19 et l'amélioration apparaît en général rapidement dans les 12 ou 24 premières heures du traitement.

Mais la répartition égale des cas favorables parmi tous les cas traités montre que cette médication a une action quasi symptomatique sur la diarrhée, indépendamment de son origine.

On voit que : les échecs concernent le traitement de recto-colite, sigmoïdites, diarrhée des antibiotiques qui dans d'autre cas ont été remarquablement influencées.

4) - Délai et durée d'action du traitement

Le délai est en général très rapide, puisque dans 92 cas, 3 jours ont suffi pour obtenir une amélioration.

Le délai d'action le plus long a été supérieur à 25 jours, encore faut-il tenir compte d'une amélioration rapide mais incomplète qui a précédé la disparition totale de la diarrhée.

Il ne parait pas y avoir d'actions préférentielles du symptôme traité, la médication est poursuivie pendant plusieurs jours.

En règle générale, l'arrêt du traitement n'a pas été suivi de reprise de troubles.

5) - TOLERANCE

a) - La tolérance clinique a presque toujours été parfaite.

Dans quelques cas très rares, le produit a été accusé d'augmenter la diarrhée, ou au contraire d'entraîner une constipation passagère, qui est en fait que l'exagération de l'arrêt banal du transit succédant à une diarrhée.

On a signalé également un incident d'intolérance sous forme vomissements chez une migraineuse présentant des diarrhées.

D'autre part un malade traité pour colopathie chronique a présenté aux 5ème et 6ème jours du traitement un état lipothymique matinal avec malaise général qui entraînent l'arrêt spontané du traitement malgré des effets favorables sur le plan digestif.

Cette intolérance assez inattendue n'est pas imputable sans réserve au produit, compte tenu du comportement habituel de ce malade neurotique. Une femme traitée par ce produit pour une diarrhée chronique a présenté des digestions un peu lentes avec des pesanteurs gastriques post prandiales, inhabituelles chez la malade.

b) - La tolérance Biologique a toujours été parfaite.

Elle a été jugée sur les nombreux examens faits aux malades :

- Formule et numération sanguine,
- Recherche du sucre et albumine dans les urines ;
- Principales constantes métaboliques sanguins ; (Urée, Glycémie)
- Tests hépatiques.

Aucune anomalie n'a été constatée, ce qui était prévisible pour un produit sans absorption abdominale digestive.

D'autre part, aucun trouble rénal, plumonaire ou d'autre nature n'a pu être relevé.

Notons enfin que parmi les malades, un certain nombre présentait des affections associées.

- Hémochromatose
- Litiase vésiculaire
- Hypertension artérielle
- Coronarite chronique
- Lithiase urinaire
- Infections O. R. L. chroniques
- Polyarthroses
- Hyperthyroïdie
- Tétanie
- Anémie hémolytique
- Splénectomie
- Cirrhose.

Aucune de ces affections diverses, traitées ou non, n'a eu d'influence sur la tolérance d'H. 44 19.

VI - CONCLUSION

Le H. 44 19, produit original a été administré à 192 malades atteints de syndromes diarrhéiques divers.

Les sachets de 2 gr ont été prescrits à la dose moyenne de 2 par jour, pendant une durée variant le plus souvent entre 3 et 10 jours.

L'action sur les diarrhées et les douleurs abdominales des affections intestinales diverses à l'exclusion des tumeurs et des cancers, a été rapidement radicale dans la majorité des cas, quelle que soit l'origine spasmodique, microbienne, toxique ou allergique.

La tolérance en est excellente, et l'administration facile.

Cette préparation réalise donc une médication anti-diarrhéique de grand intérêt d'innocuité parfaite et compatible avec des associations thérapeutiques diverses, qui pourraient s'avérer nécessaires.

EXPERIMENTATION DU H. 44 19 EN PEDIATRIE

Elle a été faite dans le service du Docteur DURAND, médecin chef au centre hospitalier de Pontoise et dans le service du Docteur HUE, médecin chef du service de Pédiatrie au centre hospitalier de Cherbourg.

Le présent rapport est établi à partir de 75 observations d'enfants atteints de divers syndromes diarrhéiques.

Nous avons divisé l'étude de ces diarrhées en 4 parties :

1) - Diarrhées entéro pathogènes

Ces syndrômes diarrhéiques sont en général sérieux et tenaces. Il s'agit là d'une indication sévère, destinée à montrer la limite supérieure d'efficacité du médicament.

2) - Diarrhées aigües par intolérance alimentaire

Indication fréquente chez les grands enfants.

Leur traitement par le H. 44 19 juge la limite inférieure d efficacité.

A ce groupe nous avons ajouté quelques cas d'insuffisance enzymatique associée.

3) - Diarrhées secondaires à des affections diverses

Celles-ci se montrent fréquentes et

constituent l'indication la plus habituelle chez les petits.

4) - Diarrhée d'origine virale

Certaines, ou probables, mais toutes à corpocultures normales.

Evaluation du syndrôme diarrhéique

L'antérioté de la diarrhée a été notée chaque fois qu'elle était appréciable avec précision.

L'existence d'un syndrôme infectieux associé est noté.

L'intensité de la diarrhée répond au code suivant :

- Intensité 1 : selles molles ou pâteuses,
- Intensité 2 : selles molles ou pâteuses avec une ou deux selles liquides,
- Intensité 3 : selles liquides permanentes ou dominant nettement le tableau clinique.

L'existence d'une déshydratation ou de perfusions est notée, en précisant si elles ont eu lieu avant ou pendant le traitement spécifique.

Les examens usuels hématologiques et biologiques ont été pratiqués et notés.

Les analyses bactériologiques par coprocultures appuient la division en quatre groupes étiologiques des cas de diarrhée.

De la comparaison des coprocultures, nous tirerons les conclusions se rapportant aux modifications éventuelles de la flore intestinale et de son équilibre

biologique sous l'effet du H. 44 19.

Régime Alimentaire

Dans tous les cas, le régime a été noté, il fût .

- Soit normal, maintenu ou non ,
- Soit modifié, avant le H. 44 19 et maintenu ou non
- Soit spécial de diarrhée, prescrit en même temps que le H. 44 19, avec ou sans carotte ;
- Soit diète hydrique de 24 heures.

Mais l'adjonction de carotte chez le nourrisson a obligé à exclure un certain nombre d'observations, l'activité de cet anti diarrhéique pouvant fausser les résultats.

Par contre les quelques cas pour lesquels la carotte était déjà administrée avant la mise au H. 44 19 ont été retenus.

Compte-rendu de 15 observations personnelles réalisées dans le service du Docteur HUE, Médecin-chef du service de Pédiatrie du centre Hospitalier LOUIS PASTEUR de Cherbourg

OBSERVATION N° 1

P. . . . Sylvie 2 mois et demi

- Poids de naissance 3 KG 700
- Poids actuel 4 KG 180

Enfant hospitalisée pour Colopathie fonctionnelle.
Diarrhée d'importance moyenne.
Intensité 3 (molle + 3 selles liquides)
Début il y a 3 semaines.
Peu de déshydratation, mais légère dénutrition.

TRAITEMENT

Régime de contrôle : lait concentré non sucré à 40, tout d'abord contexte familial peu sûr.

La diarrhée persiste.

COPROCULTURE montre

un colibacille 111 B4.

On fait alors : H. 44 19, 2 sachets par jour
Colimycine, 100.000 unités par kilog.

EVOLUTION

Deux jours après, amélioration nette.
Les selles redeviennent normales en 4 jours.
Arrêt du H. 44 19 ; pas de reprises de la diarrhée.

Poids 4 KG 300

Bonne tolérance.

OBSERVATION N° 2

B..... Bénédicte 10 mois

Hospitalisée depuis deux jours.
Pour diarrhée très importante.
Intensité 3 (5 selles très liquides)
Fièvre à 38°8.

COPROCULTURE

Colibacille 86 B7.

TRAITEMENT

H. 44 19, 4 sachets pendant 10 jours.
Colimycine 700.000 unités par jour.

EVOLUTION

Au début aucune amélioration notable.
La diarrhée persiste, avec une légère diminution du nombre des selles qui sont toujours liquides.
Une seconde coproculture est négative.

Les selles redeviennent normales en 10 jours.

RESULTATS

L'amélioration s'est manifestée lentement, mais la diarrhée était très abondante.
On peut considérer ce résultat comme un succès, étant donné la gravité du tableau
Par ailleurs, recherche d'une aminoacidopathie, car l'enfant présente une régression psychomotrice.

BONNE TOLERANCE.

OBSERVATION N° 3

Y..... William 2 mois 1/2

Petit poids de naissance 2 KG 600
Vient pour diarrhée importante
Intensité 3 ;
datant d'une semaine
Poids à l entrée 3 KG 800
Légère deshydratation.

COPROCULTURE

Staphylocoque doré pathogène

TRAITEMENT

Staphylomycine 200 MG par jour
H. 44 19, 2 sachets par jour pendant 7 jours.

REGIME

Lait de mère
plus Eledon.

EVOLUTION

La courbe de poids s'élève rapidement.
Diminution du nombre de selles au bout de 5 jours.
Restent molles quelques jours encore.
Très bonne tolérance.

OBSERVATION N° 4

L..... Johannic 15 mois

Diarrhée d'intensité 3,
Sans autres signes cliniques.

COPROCULTURE

Colibacille 111 B4.

TRAITEMENT

H. 44 19, 2 sachets matin et soir.
Régime de rééquilibration, avec cocktail (eau, sucre, orange, sel).
Colimycine 100 000 unités par KG.

EVOLUTION

Amélioration en 5 jours avec arrêt du traitement au bout du 7ème jour.
Les selles restent molles.

CONCLUSION

Succès sur la diarrhée.
Succès sur le poids, prise de 580 GR en 7 jours.
Bonne tolérance.

OBSERVATION N° 5

R..... Wilfrid 22 mois

Diarrhée aigüe, épidémie dans une crêche.
Intensité 3 (5 selles liquides par jour).

COPROCULTURE

Colibacille 111 B4.

TRAITEMENT

H. 44 19, 2 sachets matin et soir pendant 8 jours.
Colimycine

EVOLUTION

Persistance de la diarrhée et changement de la thérapeutique.
Echec.

OBSERVATION N° 6

D..... Christèle 18 mois

Hospitalisée pour diarrhée aigüe,
Par intolérance alimentaire
Importance moyenne
Intensité 2
Début depuis 2 jours
Poids d'entrée 8 KG 800
Pas de déshydratation.

TRAITEMENT

Soupe de carottes plus cocktail, pendant 2 jours.
Puis devant la persistance de la diarrhée :
H. 44 19, 2 sachets par jour.

EVOLUTION

Arrêt de la diarrhée au bout de 2 jours.

CONCLUSION

Bon résultat, mais il ne faut pas éliminer une action retardée de la carotte.
Bonne tolérance.

OBSERVATION N° 7

U..... Christian 1 mois

Diarrhée aigue d'intolérance alimentaire,
Petit poids de naissance 2 KG 600
A l'entrée 2 KG 700
Diarrhée d'entensité 3
Selles très abondantes depuis 3 jours, 5 par jour.
Mais il faut noter que les selles n'ont jamais été belles depuis la naissance et toujours très grasses.

TRAITEMENT

Eledon 3 - 5 - 7 puis 12 %
Gélopectose au bout de 10 jours
H. 44 19, 2 sachets par jour pendant 10 jours
Hyperprotidine 2 cuillères à café.

EVOLUTION

Favorable sur la diarrhée en une semaine.
Poids 3 KG 200
Apparition de vomissements au bout de 10 jours, faisant évoquer une béance du cardia.
L'opacification radiologique confirme la béance.

OBSERVATION N° 8

T..... Nadine 4 ans

Hospitalisée pour pneumopathie de la base gauche.
Accompagnée de diarrhée depuis 4 jours.
Intensité 2

COPROCULTURE

Négative

TRAITEMENT

Propiocine 750 MG par jour
H. 44 19, 2 sachets par jour, pendant 6 jours.

EVOLUTION

Amélioration rapide de la pneumopathie,
de la diarrhée qui disparait totalement en 6 jours
Bonne tolérance.

OBSERVATION N° 9

L..... Bruno 2 mois 1/2.

Pneumopathie de la base droite avec fièvre à 39°
Signes cliniques à l'auscultation.
Pas de signes radiologiques.
Pendant l'hospitalisation, apparition d'une diarrhée importante, d'intensité 3.

TRAITEMENT

Propiocine 500 MG par jour pendant 2 jours.
H. 44 19, 2 sachets par jour pendant 2 jours
Puis 4 par jour pendant 7 jours, étant donné l'importance de la diarrhée.

EVOLUTION

Bonne répression de la diarrhée 5 jours après le passage à 4 sachets.
Bonne évolution sur le poids à l'entrée 4 KG 350
à la sortie 4 KG 600

CONCLUSION

Bon résultat.
Bonne tolérance.

OBSERVATION N° 10

G..... Christine 1 an

Diarrhée aigüe depuis 24 heures
Importance moyenne
Intensité 1
Coproculture négative
Origine virale probable.

TRAITEMENT

H. 44 19, 3 sachets par jour pendant 5 jours.
Réalimentation progressivement normale.

EVOLUTION

Disparition rapide en 3 jours.

CONCLUSION

Succès
Bonne tolérance.

OBSERVATION N° 11

U..... Yannick 18 mois

Rentre à la pouponnière
8 jours après, présente une diarrhée d'origine probablement virale.
Plusieurs dans le service
Intensité 3 (5 selles très liquides).
Coproculture négative.

TRAITEMENT

H. 44 19 2 sachets matin et soir pendant 7 jours.

EVOLUTION

Aucune action sur la diarrhée,
On passa alors à une antibiothérapie.
La diarrhée disparait en 2 jours.

RESULTAT

On peut le considérer comme un échec.

OBSERVATION N° 12

L..... Daniel 22 mois

Diarrhée aigüe au cours d'une épidémie,
Très importante
Intensité 3
Depuis 2 jours
Déshydratation légère ne nécessitant qu'une réhydratation par voie buccale.
Amaigrissement de 300 GR
14 KG 200 dans le service.

TRAITEMENT

H. 44 19 2 sachets par jour pendant 2 jours, puis devant l'importance de la diarrhée, 4 sachets par jour.
Réhydratation par cocktail.

EVOLUTION

Après l'augmentation du nombre de sachets ; amélioration spéctaculaire en 3 jours.
Excellent résultat sur la diarrhée.
Reprise du poids d'origine en 4 jours.
Bonne tolérance.

OBSERVATION N° 13

P..... Johny 2 mois

Diarrhée et vomissements
Depuis 24 heures, diarrhée importante,
Intensité 3
Pas de deshydratation
Coproculture négative.

TRAITEMENT

H. 44 19 2 sachets pendant 10 jours.
Elonac 3 jours plus tard
Stérogyl plus calcium pour rachitisme découvert dans le service.

EVOLUTION

Très lentement favorable même après la carotte.

RESULTAT

Echec du traitement.

OBSERVATION N° 14

B..... Philippe 13 mois

Diarrhée aigüe d'origine virale
Début depuis 24 heures
Intensité 2
Pas de deshydratation
Coproculture négative.

TRAITEMENT

H. 44 19, 4 sachets par jour
Rééquilibration par cocktail pendant 48 heures.
Puis amélioration progressivement normale.

EVOLUTION

Arrêt de la diarrhée dès le 3ème jour.

CONCLUSION

Bon résultat.
Bonne tolérance.

OBSERVATION N° 15

D..... Daniel 6 mois

Diarrhée aigüe très importante
Intensité 3, 6 selles liquides
Début depuis 24 heures
Déshydratation légère
Coproculture négative.

TRAITEMENT

Premier traitement antidiarrhéique banal
La diarrhée s'arrête en 5 jours
Mais l'enfant est réhospitalisé 1 semaine après pour réapparition de la diarrhée.
Mis sous le H. 44 19 : 3 sachets par jour pendant 5 jours.

EVOLUTION

Bonne évolution de la diarrhée en 5 jours.

RESULTAT

Favorable
Bonne tolérance
Aucun effet retard de la première indication ne pouvant être retenu.

ETUDE DE L'ENSEMBLE DES RESULTATS

I - DIARRHEES A GERMES ENTERO-PATHOGENES

- NOMBRE DE CAS : 17 ; dont 7 filles et 10 garçons.

- AGE : entre 2 mois et 6 ans
  moins d'un an : 10
  plus d'un an : 7

- BACTERIOLOGIE

Staphylicoque pathogène.....	8
Colibacille pathogène.....	5
Salmonellose.....	3
Candida.....	1

- INTENSITE DE LA DIARRHEE

Intensité.....	0
"	4
"	13

- DESHYDRATATION ayant nécessité une perfusion

  1 cas.

- ANTERIORITE DE LA DIARRHEE avant la mise au traitement.

  de 24 heures à 8 jours.

- REGIME ALIMENTAIRE

Normal	11
De diarrhée spécialement prescrit au moment	3
Carottes	3

- ANTI BIOTHERAPIE

Elle a été dirigée contre le germe entero pathogène mis en évidence.

Elle a été prescrite dans les 16 cas sur 17.

Il en a été tenu compte pour évaluer l'activité du médicament.

- TRAITEMENT PAR H. 44 19

Durée entre 3 et 20 jours par malade

Posologie entre 1 et 4 sachets par jour.

- RESULTATS GLOBAUX

Sur la Diarrhée

Bon et Très bon	:	10
Moyen	:	2
Echec	:	5

Sur la reprise pondérale

Bon et très bon	:	11
Moyen	:	2
Echec	:	4

- COPROCULTURES

Elles sont comparables avant et après traitement au H. 44 19, associé à l'antibiothérapie chez tous les malades, sauf un cas.

Elles furent stérilisées du point de vue du germe pathogène initial.

L'équilibre de la flore reste identique dans pratiquement tous les cas.

On peut donc en conclure que le H. 44 19 n'est pas un élément défavorable vis à vis de l'équilibre des germes intestinaux.

- TOLERANCE

Aucune intolérance n'a été notée, ni clinique, ni biologique.

- CONCLUSION

Dans l'ensemble, pour ce qui est de cette indication pour les diarrhées à germes enteropathogènes avec antibiothérapie spécifique, les résultats sont satisfaisants.

- 12 actions positives
  5 échecs

L'amélioration se fait sentir assez rapidement quelques jours après la mise en route du traitement, la guérison survenant en moyenne 4 à 6 jours après. La tolérance est excellente.

II - DIARRHEE PAR INTOLERANCE ALIMENTAIRE ET INSUFFISANCE DIGESTIVE.

- NOMBRE DE CAS

10 dont 5 garçons

- AGES

Les âges sont compris entre 2 et 12 ans hormis un nourrisson de 7 mois.
Donc une majorité de grands enfants.

- ETIOLOGIE

6 cas : Intolérance à un aliment avec diarrhée

souvent estivale (Fruits crus, eau glacée...)

4 cas : Insuffisance enzymatique.

- BACTERIOLOGIE

Aucun germe retrouvé dans les coprocultures.

- ANTERIORITE DE LA DIARRHEE

La diarrhée existait depuis quelques jours 1 à 5 en moyenne sauf 1 cas : 1 mois.

- INTENSITE

Dans l'ensemble l'intensité de la diarrhée était importante

- Intensité 1 : 0
  " 2 : 6
  " 3 : 4

- DESHYDRATATION

Aucun cas n'était suffisamment deshydraté pour justifier une mise sous perfusion.

- LE REGIME alimentaire a été

modifié sans succès avant le traitement au H. 44 19, puis maintenu semblable à dessein dans 3 cas.

Spécial, avec riz, purée, pâtes dans 3 cas

Diète hydrique dans 3 cas.

- ANTIBIOTHERAPIE

Dans 2 cas de syndromes carentiels, une antibiothérapie préventive de prudence a été instaurée.

- DUREE DU TRAITEMENT

6 jours environ avec une dose variant de 1 à 6 sachets par jour.

- LES RESULTATS GLOBAUX ont été

- sur la diarrhée : Bon ou très bon : 5 cas
  Moyen : 2 cas
  Echec : 2 cas

- sur la reprise pondérale :
  Bon ou très bon : 5 cas
  Moyen : 3 cas
  Echecs : 2 cas

La comparaison des coprocultures avant et après traitement ne montre aucun équilibre de la flore, avec un pourcentage identique de Gram - et de Gram + .

La tolérance a toujours été excellente, autant clinique que biologique.

CONCLUSION

Hormis 2 cas de diarrhées par carences profondes, graves et de traitement délicat, les résultats ont été encourageants et rapides dans cette indication thérapeutique.

III - DIARRHEES SECONDAIRES ET FONCTIONNELLES

- NOMBRE DE CAS

33, dont 13 filles et 20 garçons.

- AGES

Entre : 3 jours et 10 ans avec :
moins d'un an : 22
plus d'un an : 11

- TOUTES LES COPROCULTURES sauf une, ont montré l'absence de germe entéro-pathogène.

- ETIOLOGIES

- Infections de la sphère O.R.L. : 18 cas
" Pulmonaires : 5 cas
" urinaires : 4 cas
" générales : 2 cas

- Diarrhée post-antibiotique : 1
- Coup de chaleur : 1
- Hyperpéristaltisme : 2

- SYNDROME INFECTIEUX FEBRILE ASSOCIE

Dans tous les cas, sauf 3 : diarrhée post-prandiale, post colibacillaire stérilisée ; par hyperpéristaltisme.

- ANTERIORITE DE LA DIARRHEE avant la mise au traitement

de 1 à 9 jours.

- INTENSITE DE LA DIARRHEE

Intensité 1 : 7
" 2 : 13
" 3 : 13

- REGIME ALIMENTAIRE

Normal : 13

Modifié avant et maintenu pendant traitement : 15
Carottes : 5
Diète hydrique : 0

- ANTIBIOTHERAPIE ASSOCIEE

Chez 17 malades.

- RESULTATS

Sur la diarrhée : Bon et très bon : 18
Moyen : 8
Echec : 7

Sur la reprise pondérale
Bon et très bon : 16
Moyen : 6
Echec : 11

La durée moyenne des traitements a été d'environ 5 jours.

- Les coprocultures répétées avec étude de la flore intestinale montrent une absence totale d'action du H. 44 19.
Cette stabilité est très bénéfique.

- La tolérance est absolument parfaite.

Les résultats du traitement par le H. 44 19 pour cette étiologie sont satisfaisants.

IV - LES DIARRHEES D'ORIGINE VIRALE

Le diagnostic étiologique de ces diarrhées, repose sur :

- La notion d'épidémiologie
- L'examen clinique
- L'absence de signes infectieux à germes pathogènes associés.
- L'absence de germes pathogènes dans les selles.

- NOMBRE DE CAS

15 dont : 9 garçons
6 filles

- AGES entre 2 mois et 6 ans
moins d'un an : 8
plus d'un an : 7

- BACTERIOLOGIE

Aucun germe pathogène n'a été retrouvé dans les coprocultures.

- ANTERIORITE DE LA DIARRHEE

24 heures : 7 cas. Pour ces cas il s'agissait d'une épidémie de crêche, et la diarrhée a été dépistée rapidement.

2 jours ou plus : 8 cas.

- INTENSITE DE LA DIARRHEE

Intensité 1 : 3 cas
" 2 : 5 cas
" 3 : 7 cas

- DESHYDRATATION ASSOCIEE

Deux cas ont nécessité une perfusion avant le traitement.
Un cas a été rehydraté par voie orale.

- REGIME ALIMENTAIRE

Normal..... : 11
Modifié avant traitement et maintenu pendant le traitement ..... : 4

- ANTIBIOTHERAPIE ASSOCIEE

Du fait même de l'étiologie virale, un cas seulement a reçu un antibiotique.

- RESULTATS GLOBAUX

Sur la diarrhée	Bon et très bon	: 10
	Moyen	: 2
	Echec	: 3
Sur la reprise pondérale		
	Bon et très bon	: 7
	Moyen	: 4
	Echec	: 4

Les résultats moyens sont obtenus au bout d'une durée de 4 jours environ.

- Les coprocultures ont toujours montré un équilibre parfait de la flore intestinale.

- La tolérance a toujours été parfaite

- On peut en conclure dans l'ensemble à une excellente activité du produit dans cette indication.

SYNTHESE DES RESULTATS

GROUPES ETIOLOGIQUES	NOMBRE DE MALADES	INTENSITE DE LA DIARRHEE			RESULTAT SUR LA DIARRHEE			RESULTAT SUR LA REPRISE DE POIDS			TEMPS MOYEN GUERISON
		1	2	3	TB+B	M	E	TB+B	M	E	
GERMES ENTERO PATHOGENES	17	0	4	13	10	2	5	11	2	4	6 JOURS
INTOLERANCE alimentaire et INSUFFISANCE DIGESTIVE	10	0	6	4	5	2	3	5	3	2	6 JOURS
DIARRHEES SECONDAIRES ET FONCTIONNELLES	33	7	13	13	18	8	7	16	6	11	5 JOURS
DIARRHEES VIRALES	15	3	5	7	10	2	3	7	4	4	4 JOURS
TOTAUX	75	10	28	37	43	14	18	39	15	21	

Le tableau précédent résume l'expérimentation. On peut voir, que dans la grande majorité des cas, l'intensité des cas, l'intensité de la diarrhée était notable.

Les posoligies moyennes par jour voisinent 2 à 4 sachets.

La durée du traitement semble de 4 à 6 jours, maximale.

Il semble inutile de persister plus longtemps.

Le médicament ne trouble en rien la flore intestinale et sa tolérance a toujours excellente.

Les grandes indications semblent être :

- Les diarrhées aigües,avec ou sans antibiothérapie selon les germes.
- Les diarrhées par intolérance alimentaire
- Les diarrhées virales
- Les diarrhées secondaires.
- Certains troubles diarrhéiques fonctionnels.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons d'abord fait un rappel clinique des diarrhées, essayant de définir un symptôme d'une grande fréquence, d'un extrême polymorphisme, par une formule qui a le mérite de bien mettre en évidence les deux perturbations élémentaires qui sont : l'hyperhydratation des fécés et l'accélération du transit.

- De cet définition découle les différentes étapes des diagnostics positifs et différentiels qui doivent nécessairement déboucher sur une étiquette étiologique.

Nous avons alors avec l'aide de différents auteurs parcouru le vaste chapitre des diarrhées aigües et chroniques ayant bien présent à l'esprit que la classification proposée était bien loin d'être exhaustive.

Puis les caractéristiques chimiques et pharmacodynamiques du H 44 19 ont été exposées. Il s'agit d'une lacto-protéine méthylénique obtenue en traitant du lait dégraissé caillé par une solution d'aldéhyde formique.

Les différentes études de toxicité faites en laboratoire ont montré une inocuité absolue du H 44 19.

Le polymère obtenu possède une propriété absorbante très importante étudiée in vitro et sur l'animal grâce à une technique utilisant l'anse intestinale isolée du rat, les résultats en étaient très prometteurs.

- Nous avons alors regroupé différentes expérimentations cliniques portant sur 192 observations d'adultes et sur 75 observations d'enfants dont 15 ont été recueillies personnellement dans le service de Pédiatrie du Centre Hospitalier de Cherbourg, et tenté d'en tirer les conclusions pour une utilisation optimale du produit.
  Il en résulte une action antidiarrhéique bonne ou très bonne dans 155 cas d'adultes et 43 cas d'enfants et nourrissons avec un délai d'action court de l'ordre de 5 jours en moyenne.

- Cette préparation réalise donc une médication anti diarrhéique de grand intérêt et d'une inocuité parfaite compatible avec des associations thérapeutiques diverses. Le H 44 19 nous paraît particulièrement intéressant en pédiatrie et son inocuité totale alliée à son action étendue lui ouvre de larges indications que ce soient les diarrhées aigües à germe entéro-pathogène, les diarrhées virales, la diarrhée d'intolérance alimentaire aussi bien que les diarrhées secondaires si fréquentes chez le nourrisson.

Mais il semble également que son action puisse être étendue à d'autres indications, compte tenu de ses propriétés pharmaco dynamiques.

- Action mécanique sur l'hydratation des selles
- Protection de la muqueuse intestinale
- Absence totale de diffusion des toxines dans la circulation sanguine

Celles-ci doivent permettre au H 44 19 de prévenir les accidents dus aux antibiotiques modifiant la flore microbienne.

Par ailleurs, on a également cherché à mettre en évidence son action protectrice sur la muqueuse gastro-duodénale.

Le produit pourrait donc être administré à des sujets présentant différentes affections gastriques, substitution par exemple à des produits bismuthés ou à base de sels d'alumine.

- Gastrites, ulcères gastro-duodénaux, syndrôme de reflux oesophagien, traitement associé aux thérapeutiques anti-inflammatoires ulcérigènes.

BIBLIOGRAPHIE

1 - GODART J

TRAITE PRATIQUE DE PATHOLOGIE DIGESTIVE
MALOINE 1963 Tome II

2 - RACHET J. BUSSON A. DEBRAY CH.

MALADIES DE L'INTESTIN ET DU PERITOINE
FLAMMARION 1954

3 - FASANO J.J. GOYER B. LIGUORY CL. PAUGAM

CONFERENCES DE PATHOLOGIE DIGESTIVE
MALOINE

4 - JEUNE M. HERMIER M.

DIARRHEES CHRONIQUES DU NOURRISSON
Encyclopédie Médico-Chirurgicale
Pédiatrie 4014 P. 10

5 - FERRIER J. P. BERNIER J.P.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DE L'INTESTIN GRELE
Revue du Praticien Fev. 65
N° 4 - 101 - 15

6 - FERRIER J.P. BONFILS S.

ETAT ACTUEL DE LA PHYSIOLOGIE DE L'ABSORPTION DU GRELE
Revue du Praticien Fev. 65
N° 5 - 507 - 21

7 - HALPERN B. N. - KY - N. T.

ETUDE CLINIQUE ET IMMUNOLOGIQUE D'UN CAS DE MALADIE COELIAQUE PAR SENSIBILISATION AU GLUTEN
Médecine et Hygiène 1964
N° 6 - 502 - 517

8 - MATTHEWS L. W.
REGIME DES SUJETS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE
J. OF. Pédiatries Oct 64
N° 4 - 558 - 575

9 - POLONOWSKI C.
SYNDROME COELIAQUE DE L'ENFANT
Revue du Praticien Fev. 65
N° 5 - 557 - 75

10 - DEBRAY P. MELEKIAN B.
EN COPRESIE
Encyclopédie Médico-Chirurgicale
4014 - Q. 10

11 - DEBRE R. LELONG
DIARRHEE PRANDIALE DES NOUVEAUX-NES
Page 271-75 Pédiatrie - FLAMMARION
1957

12 - CLEMENT R. MARIE J.
DIARRHEES DU NOURRISSON DETERMINEES PAR CERTAINES
ESPECES D'ESCHERICHIA COLI
Presse Médicale 1953 N° 61 - 1 - 3

13 - LE QUINTREC
PARASITOSES INTESTINALES
Encyclopédie Médico-Chirurgicale
4015 - F 10

14 - COLIN J.
COPROLOGIE DU NOURRISSON
Encyclopédie Médico-Chirurgicale
4015 - H 10

15 - BENSAUDE R.
MALADIES DE L'INTESTIN
Masson

16 - DEBRE R. MOZZICONACCI P.
LES INFECTIONS A CANDIDA CHEZ LE NOURRISSON
Annales de Pédiatrie - 1955
184 - 129 - 64

17 - VARAY A.
PRECIS DE GASTRO-ENTEROLOGIE
Masson 1966.

18 - TAYLOR J.
GASTRO-ENTERITE
Lancet Apr. 69 - 1 - 895

19 - LEVY J. M.
DIARRHEE D'ORIGINE BACTERIENNE CHEZ LE JEUNE ENFANT
Semaine Thérapeuthique Fev. 68
Tome 44 page 89 - 92

20 - LESCUT J
DIARRHEE REVELATRICE D'UN SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON AVEC GASTRO-JEJUNITE SANS ULCERE
Lille Médical 1969
14 - 429 - 35

21 - COUVREUR J.
DIARRHEES VIRALES
Presse Médicale Mai 1969
77 - 887 - 8

22 - DEBRAY C.
CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROIDE - A PROPOS D'UN CAS REVELE PAR UNE DIARRHEE
Revue de la Littérature -
Ann. Médicale - Int. Fév. 69
120 - 73 - 84

23 - DESPRES P.
DISCUSSION SUR LE ROLE DE "KLEBSIELLA PNEUMONIAC" DANS LA GASTRO-ENTERITE INFANTILE

24 - EMONT R.T.
ANTIBIOTIQUES DANS LES GASTRO-ENTERITES AIGUES
Lancet Jun. 1969 1 - 1312 - 15

25 - VACHON A.
BIOPSIE JEJUNALE DANS LES SYNDROMES DE MALABSORPTION ET LES DIARRHEES CHRONIQUES DE L'ADULTE
Journal Médical Lyon - Juin 1968
49 - 1277 - 23

26 - LEVESQUE J.
L'INFECTION DU NOURRISSON AGERMES SAPROPHYTES
Nourrissons 1954
42 - 189 - 98

27 - LAMY M. NEZELOF C.
LA BIOPSIE DE LA MUQUEUSE INTESTINALE CHEZ L'ENFANT PREMIERS RESULTATS D'UNE ETUDE DE MALABSORPTION
Presse Médicale Mai 1963
N° 25 - 1267 - 70

28 - BOUREAU M.
MALABSORPTION D'ORIGINE CHIRURGICALE CHEZ LE JEUNE ENFANT
Ann de Chir infantile 1963
N° 3 - 219 - 26

29 - GOIFFON R.
MANUEL DE COPROLOGIE CLINIQUE
Masson

30 - CATTAN R. MAINGUET P.
LES JEJUNO-ILEITES CHRONIQUES PRIMITIVES
Ann. Chir. Maladie de l'app. digestif 1960.

31 - WARMOES F. ROELS W.
TUBERCULOSE INTESTINALE OU MALADIE DE CROHN
Archi. Mal. app. Digestif - 1957.

TABLE DES MATIERES

1° - Introduction page 1

2° - Rappel clinique

Définition 2

Diagnostic positif 4

Diagnostic différentiel 9

Diagnostic étiologique 12

+ Diarrhées aigües 12

- Diarrhées fébriles 12

- Diarrhées non fébriles 14

+ Diarrhées prolongées 21

+ Diarrhées chroniques 22

3° - Etude Expérimentale

- Caractères cliniques 35

- Toxicité subaigüe 36

- Propriétés pharmaco-dynamiques 38

Pouvoirs adsorbants in vivo 39

" " in vitro 42

4° - Expérimentation cliniques du H. 44 19 45

A propos de 192 observations chez l'adulte

5° - Expérimentation Pédiatrique 57

- A propos de 75 observations chez l'enfant :

I - Modalités d'expérimentation

II - Détail des 15 expérimentations personnelles 60

III - Etude de l'ensemble du résultat 76

6° - Conclusion 87

7° - Bibliographie 90